

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Obstacles à la prise en charge de l'Hépatite C en soins premiers : enquête  
auprès de Médecins Généralistes des Hauts de France**

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2021 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Steve MFABO**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN**

**Monsieur le Docteur Luc DAUCHET**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**

---

### **Avertissement**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs



## Liste des Abréviations

A.A.D : Antiviraux d'Action Directe

ARN : Acide Ribonucléique

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé

MG : Médecins généralistes

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Acquis

Ac anti VHC : Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C

PBH : Ponction biopsie hépatique

## Table des matières

<b>I - INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>1. HISTOIRE NATURELLE DU VIRUS DE L'HEPATITE C</b> .....	<b>7</b>
<b>2. POPULATIONS TOUCHEES PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C</b> .....	<b>8</b>
<b>3. ÉVOLUTION CHRONOLOGIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE C EN SOINS PREMIERS</b> .....	<b>10</b>
3.1. ANNEES 1990 : STRUCTURATION DE L'OFFRE DE SOINS DE L'HEPATITE C .....	10
3.2. ANNEES 2000 : UNE APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE CENTREE SUR LES POPULATIONS « CIBLE ».....	11
3.3. ANNEES 2010 : REVOLUTION THERAPEUTIQUE ET EBAUCHE D'UNE ERADICATION .....	14
<b>II - MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>17</b>
<b>1. PRESENTATION DE L'ETUDE</b> .....	<b>17</b>
<b>2. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>17</b>
<b>3. PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE</b> .....	<b>17</b>
<b>4. POPULATION ETUDIEE</b> .....	<b>18</b>
4.1. CRITERES D'INCLUSION .....	18
4.2 CRITERES D'EXCLUSION.....	18
<b>5. VARIABLES DEMOGRAPHIQUES ETUDIEES</b> .....	<b>18</b>
<b>6. ANALYSE DES DONNEES</b> .....	<b>19</b>
<b>III – RESULTATS</b> .....	<b>20</b>
<b>1. APPARTENANCE A UN RESEAU DE SOINS EN ADDICTOLOGIE</b> .....	<b>21</b>
<b>2. MAITRE DE STAGE UNIVERSITAIRE</b> .....	<b>21</b>
<b>3. ANNEE D'INSTALLATION</b> .....	<b>22</b>
<b>4. PATIENTS USAGERS DE DROGUES</b> .....	<b>22</b>
<b>5. PATIENTS SEROPOSITIFS POUR L'HEPATITE C</b> .....	<b>23</b>
<b>6. TABLEAU RECAPITULATIF</b> .....	<b>24</b>
<b>6. PRINCIPAUX OBSTACLES A LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HEPATITE C</b> .....	<b>25</b>
6.1. CONDUITES ADDICTIVES ASSOCIEES.....	25
6.2. PRELEVEMENTS IMPOSSIBLES (DESTRUCTION DU CAPITAL VEINEUX).....	25
6.3. AUTRES PRIORITES DU PATIENT : .....	26
6.4. AUTRES : .....	26
<b>7. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT CURATIF</b> .....	<b>27</b>
<b>IV – DISCUSSION</b> .....	<b>28</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>31</b>
<b>ANNEXE N°1 : QUESTIONNAIRE</b> .....	<b>32</b>
<b>ANNEXE N°2 : DECLARATION A LA CNIL</b> .....	<b>34</b>
<b>ANNEXE N°3 : L'HEPATITE C UN VIRUS AUX SPECIFICITES UNIQUES ( RAPPELS )</b> .....	<b>35</b>

# I - Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN(1) pouvant entraîner des hépatites chroniques et des lésions irréversibles du foie, (la cirrhose et le carcinome hépato cellulaire). Il touche 71 millions de personnes dans le monde(2). Depuis sa mise en évidence en 1989 ce virus se distingue par ses très nombreuses singularités. Des difficultés à isoler et identifier son génome, à sa diffusion massive par le biais de la transfusion sanguine, en passant par son caractère silencieux et asymptomatique pendant de nombreuses années, la route vers un contrôle de cette pandémie est semée de nombreuses embûches depuis trois décennies.

De l'affranchissement des limites sus cités naitront dans les années 1990 les techniques de clonage en biologie moléculaire(1), l'hémovigilance, l'amélioration des techniques de dépistage et de contrôle épidémiologique. Le VHC a mis les systèmes de santé du monde entier face à leur propre limites, les contraignant à chaque étape de sa prise en charge à se remettre en question pour s'adapter et diminuer ainsi la mortalité globale lié à l'agent pathogène.

L'évolution récente des traitements du VHC, notamment la possibilité de traiter tous les patients atteints d'une hépatite C chronique depuis 2014 par les Antiviraux d'action directe(3) (AAD), permettrait aux autorités sanitaires française de parler d'éradication du virus d'ici 2025, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) projette cette échéance à 2030. Cette élimination est définie par une diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 %(4).

Malgré tous les obstacles dépassés et les efforts réalisés par les autorités sanitaires, au premier janvier 2019, il restait en France Métropolitaine près de 345 000 porteurs d'une hépatite C chronique(2). Cette pathologie est toujours responsable d'environ 3 000 décès par an en France.

L'un des grands axes du projet d'éradication du virus est la mise en place d'un « parcours de soin simplifié (5) », avec une ouverture du droit de prescription du traitement curatif de l'hépatite C à tous les médecins libéraux, dont les médecins généralistes(6) (MG). Cette mesure s'inscrit dans une logique de « décentralisation » des soins et concerne les patients avec peu de comorbidités. La prise en charge de l'hépatite C était jusqu'alors réservée à certains spécialistes, le plus souvent dans un cadre hospitalier. Cette stratégie redéfinit le rôle du MG et replace de fait le soin premier dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C.

## 1. Histoire naturelle du virus de l'hépatite C

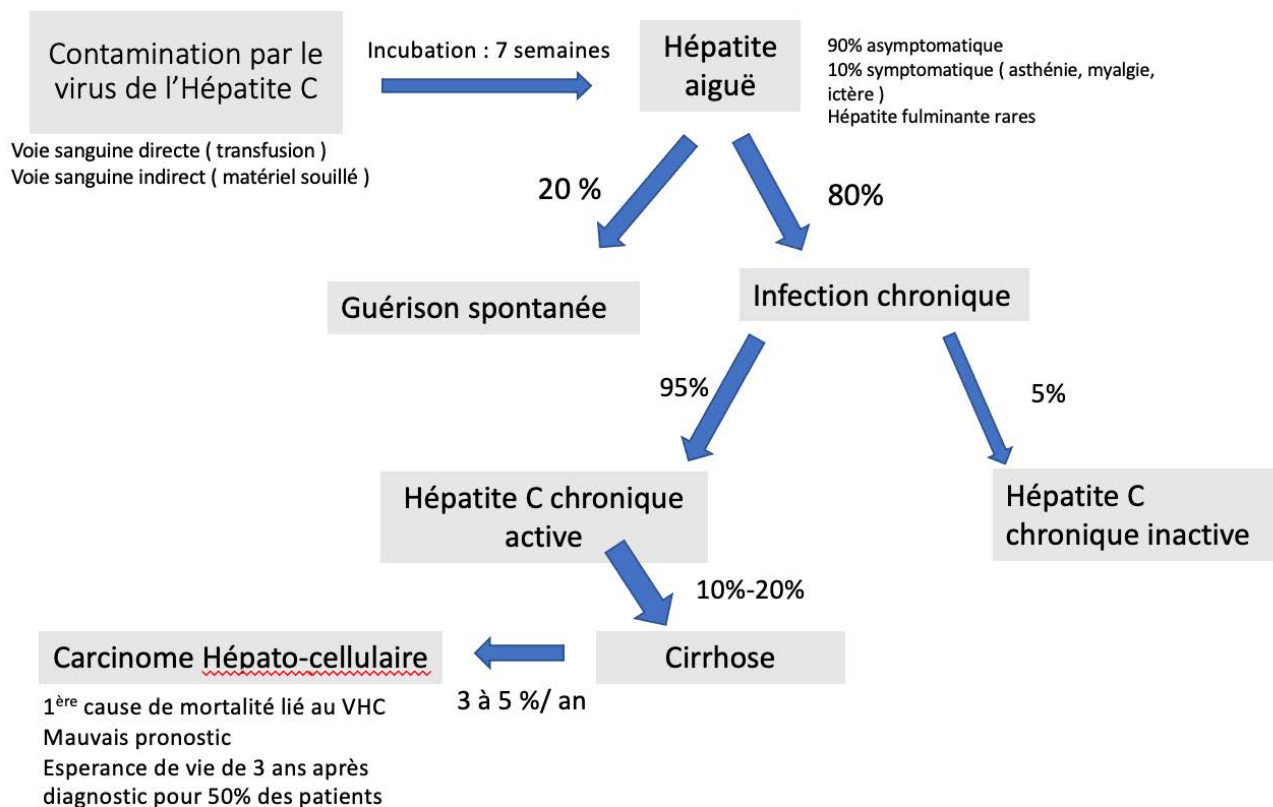


Figure n°1 : Histoire naturelle du virus de l'hépatite C ( cf Annexe n°3 )

## 2. Populations touchées par le virus de l'hépatite C

On retrouve des Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C chez environ 350 000 personnes en France et une infection chronique du virus de l'hépatite C chez 250 000 personnes(2). 71 millions de personnes sont touchées dans le monde. La France reste un pays de faible endémie avec une baisse globale du taux de contamination depuis 1990

Parmi les populations les plus touchées on trouve les personnes contaminées par le biais de transfusions sanguine surtout avant 1992. La transfusion sanguine fait partie des majeures causes de diffusion du virus de l'hépatite C dans le monde(7). Les personnes transfusées après 1992 vont bénéficier de la recherche systématique des Ac anti VHC en pré transfusionnel réalisée dès 1991 et la mise en place de l'hémovigilance en 1993.

Les usagers de drogue sont une population particulièrement touchée aussi. On compte 86 000 usagers de drogue intraveineuse en France en 2014, dont les 3/4 serait des hommes. Selon l'enquête ARNS coquelicot 2011, les usagers de drogue intraveineuse ont une chance sur trois d'être porteur du virus de l'Hépatite C(8) (même ceux n'ayant injecté qu'une seule fois dans leur vie).

La population carcérale est particulièrement touchée avec une prévalence de la maladie aux alentours de 4,8 % (9) . Elle est de 5% chez les patients ayant des comorbidités psychiatriques(10).

L'Hépatite C est fréquente chez les migrants en provenance de pays à forte prévalence, le Moyen Orient et l'Afrique centrale représentant les pays les plus touchés avec des chiffres de prévalence aux alentours de 10 %.

Les personnes séropositives pour le VIH représentent depuis toujours une population à risque de co-infection avec le VHC, l'étude Prévagay met en évidence une prévalence du virus



de 3 % dans cette population en 2015 contre 0,54 % dans la population générale(11). On note chez les hommes homosexuels vivant avec le VIH une augmentation de l'incidence du VHC (nouvelles infections et infection chez patients guéris) entre 2012 et 2016 en France.

La prévalence du virus de l'hépatite C est de 1,2 % chez les patients prenant un traitement prophylactique dirigé contre le VIH (PrEP). Cette population est majoritairement composée d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et de travailleur.euse.s du sexe.

L'arrivée récente de nouvelles drogues de synthèse a entraîné une augmentation des injections intraveineuses de drogues dans le cadre d'une pratique dénommée le slam(12), augmentant ainsi le risque de contamination par le VHC dans la population adepte de ces pratiques. La prévalence de l'hépatite C est estimée à 10 % dans la population de « slameurs ».

Les populations touchées par le VHC ont évolué au cours des trente dernières années, obligeant les professionnels de santé et le système de santé à évoluer avec eux au cours du temps.

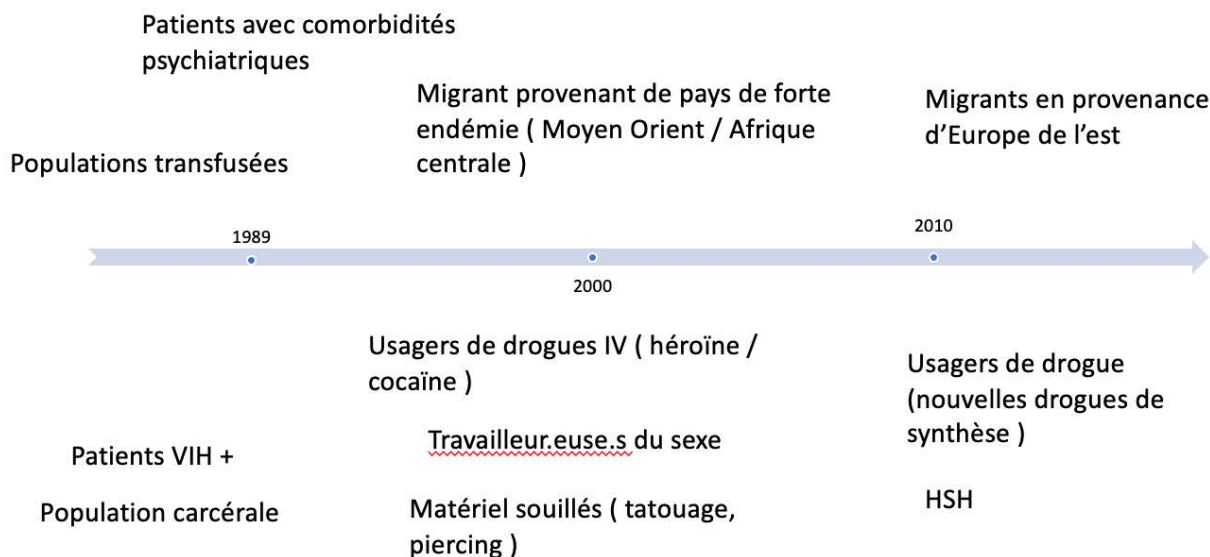


Figure n°2 : Représentation chronologique des différentes populations atteintes par le VHC depuis 1989

### 3. Évolution chronologique de la prise en charge de l'hépatite C en soins premiers

#### 3.1. Années 1990 : Structuration de l'offre de soins de l'hépatite C

On assiste pendant cette période à un développement d'une politique de réduction des risques liés à l'usage de drogue intraveineuse avec la mise à disposition de matériel d'injection et la vente libre de seringues en pharmacie, des kits d'injection ( Steribox )

Le dosage des Ac anti VHC devient automatique dans les contextes de dons du sang en 1991 et on incite au dépistage les personnes transfusées avant 1992.

A cette époque, la prise en charge est uniquement hospitalière, organisée autour de « pôles de référence de l'hépatite C » composé d'une trentaine d'hôpitaux en France.

La conférence de consensus de 1997 préconise la réalisation d'une biopsie hépatique(13) dans le cadre du bilan pré thérapeutique de l'hépatite C. Il s'agit d'un examen invasif permettant le prélèvement d'un fragment hépatique et son analyse histopathologique. Elle peut être réalisée par deux voies d'abord, transjugulaire ou percutanée. C'est un examen à risque hémorragique et particulièrement douloureux, surtout en percutanée. Elle est contre indiquée en cas d'ascite, de troubles de la coagulation ou anomalies au niveau des voies biliaires. La ponction biopsie est inutile lorsque le diagnostic de cirrhose est établi.

Sur le plan thérapeutique, l'Interféron devient le traitement de référence de l'hépatite C à partir de 1989. Ces protéines interviennent dans de nombreux processus de signalisation moléculaire et présentent de nombreuses propriétés antiprolifératives, antitumorales et

régulatrice de fonction immune et de processus de différenciation. Le protocole de traitement comprend plusieurs injections hebdomadaires sous cutanée, pendant 24 semaines. Sa prescription est hospitalière. Ce traitement est déjà utilisé à l'époque contre le virus de l'hépatite B.

A cette époque, parmi les effets secondaires de l'Interféron, un des plus notable est le fléchissement thymique puissant qu'il induit, entraînant de nombreux syndromes dépressifs et de nombreux passages à l'acte suicidaires, à une époque où les effets secondaires de la molécule sont encore mal connus. Dans une cohorte américaine de 42 patients porteur d'une hépatite C chronique traités par Interféron, on observe des idéations suicidaires chez 17 % des patients(14).

Certains patients sont donc d'emblée exclus des protocoles de traitement par Interféron, c'est le cas des patients aux antécédents de syndrome dépressif et de troubles psychiatriques.

Les patients non éligibles bénéficiaient d'un suivi simple des marqueurs biologiques, une surveillance échographique pour évaluer le stade de fibrose, ou mise sur une liste d'attente de greffe hépatique devant des lésions trop importantes.

### 3.2. Années 2000 : Une approche diagnostique et thérapeutique centrée sur les populations « cible ».

Dans le but de renforcer l'accès au soin des populations les plus touchés notamment les usagers de drogues, des structures ambulatoires dédiées voient le jour. Les CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), créés en 2006 permettent un accueil et prise en charge pluridisciplinaire (médicale, sociale, psychologique) des usagers de drogues. Les CAARUD (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogue) en 2004. Elles jouent un rôle de sensibilisation pour diminuer le risque d'infection liés à l'usage de drogues.

Depuis 2002, la biopsie hépatique n'est plus l'examen de référence pour évaluer les lésions hépatiques liées au virus de l'hépatite C. En 2009 l'exploration d'une hépatite C représentait 23,6 % des indications de PBH contre 54% en 1997(15). Cet examen reste indiqué lorsque la clinique, la biologie et l'imagerie ne permettent pas d'établir un diagnostic précis dans un contexte de maladie hépatique chronique. L'exemple classique est celui du patient ne répondant pas au traitement antiviral et n'ayant pas eu de ponction biopsique initiale.

L'arrivée de méthodes diagnostiques non invasives dans les années 2000 a permis de dépasser les freins liés aux contre-indications de la biopsie hépatique.

Parmi eux les scores (Fibrotest® ; Hépascore®)(16). Ils reposent sur des combinaisons de différents paramètres sanguins (plaquettes, GGT, bilirubine, acide hyaluronique) et paramètres cliniques (âge, sexe). A partir de modèles mathématiques, ils fournissent un index de fibrose, prédictif des stades de fibrose en METAVIR. Ce score évalue la fibrose avec un indicateur allant de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose) l'activité avec un score allant de A0 (absence d'activité) à A3 (activité sévère). Leur valeur prédictive est suffisante pour le diagnostic de la cirrhose (F4) et de la fibrose significative.

L'élastographie impulsionnelle ultrasonore(17) (Fibroscan®) est une technique de mesure de l'élasticité du foie, celle-ci étant corrélée au stade de fibrose. Elle repose sur l'émission par une sonde d'une onde ultrasonore produite à la surface de la peau et qui se propage à travers le foie. Cette méthode présente l'avantage d'être simple, rapide (< 5 minutes), reproductible et acceptable par les patients. Son applicabilité est moins bonne que celle des marqueurs sanguins, notamment en cas d'obésité, d'ascite et de manque d'expérience de l'opérateur. Cette méthode présente des performances élevées pour le

diagnostic de la cirrhose (F4), supérieures à celles des tests sanguins, mais une faible capacité à distinguer les stades intermédiaires de fibrose. En outre, elle requiert un dispositif onéreux

Fibrose	Classification selon Ishak	Classification selon Metavir	Rigidité hépatique <sup>1</sup> (FibroScan®)
Aucune	0	0	<7,0 kPa
Portale (quelques espaces porte)	1	1	
Portale (majorité des espaces porte)	2		
Fibrose en ponts (quelques ponts)	3	2	7,0–9,5 kPa
Fibrose en ponts (beaucoup de ponts)	4	3	9,5–13 kPa
Cirrhose incomplète	5	4	>13 kPa
Cirrhose	6		

Figure n°3 : Staging de l'Hépatite C chronique avec l'aide d'outils non invasifs (score Ishak ; Métavir ; Fibroscan )(18)

La principale indication de la ponction biopsie hépatique dans le cadre de la prise en charge du virus de l'Hépatite C reste lorsque l'on retrouve une discordance entre les marqueurs sériques et les résultats de l'élastométrie.

Au niveau thérapeutique, l'Interferon est pégylé (augmentant ainsi sa demi-vie) puis couplé à la Ribavirine. On obtient une efficacité pouvant aller jusqu'à 65 % pour certains génotypes de l'Hépatite C(19).

### 3. 3. Années 2010 : Révolution thérapeutique et ébauche d'une éradication

En décembre 2016, la Haute Autorité de Santé concluait que « le dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque présente des limites et contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection VHC » ainsi il est préconisé un dépistage de l'ensemble de la population au moins une fois dans la vie. Un parcours simplifié avec l'implication de tous les acteurs de soins premiers est nécessaire, dont les médecins généralistes.

La Haute autorité de santé préconise en 2016 l'utilisation des Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC pour le dépistage des populations ne fréquentant pas les structures médicales classiques. Les TROD pour le VHC permettent la détection rapide (30 minutes maximum) des Ac anti-VHC de sang total capillaire prélevé au bout du doigt.

Les premiers AAD voient le jour en 2014 : le 24 janvier 2016 l'Epclusa(20) obtient l'autorisation de mise sur le marché en France. Un simple comprimé contenant l'association de deux antiviraux d'action directe, molécules agissant directement sur l'ARN polymérase, le sofosbuvir et le veltapavir révolutionne ainsi la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C. Tous les essais cliniques sont unanimes, l'administration de ce traitement une fois par jour pendant huit à douze semaines permet de traiter quasiment tous les patients porteurs des 6 génotypes répertoriés du virus de l'Hépatite C avec une efficacité proche de 99 %, les seuls effets secondaires recensés sont de simples céphalées, seuls 3 % des patients inclus dans les études n'aurait pas toléré le traitement sur le long terme.

Leur principale limite est leur coût extrêmement élevé (60 000 euros pour un traitement de 12 semaines de sofosbuvir). Leur distribution est réservée dans un premier temps aux officines hospitalières, et sont administrés après Réunion de concertation pluridisciplinaire mais dès 2018, ils sont disponibles en officines communautaire et peuvent être prescrits par tous les médecins libéraux dont les médecins généralistes.

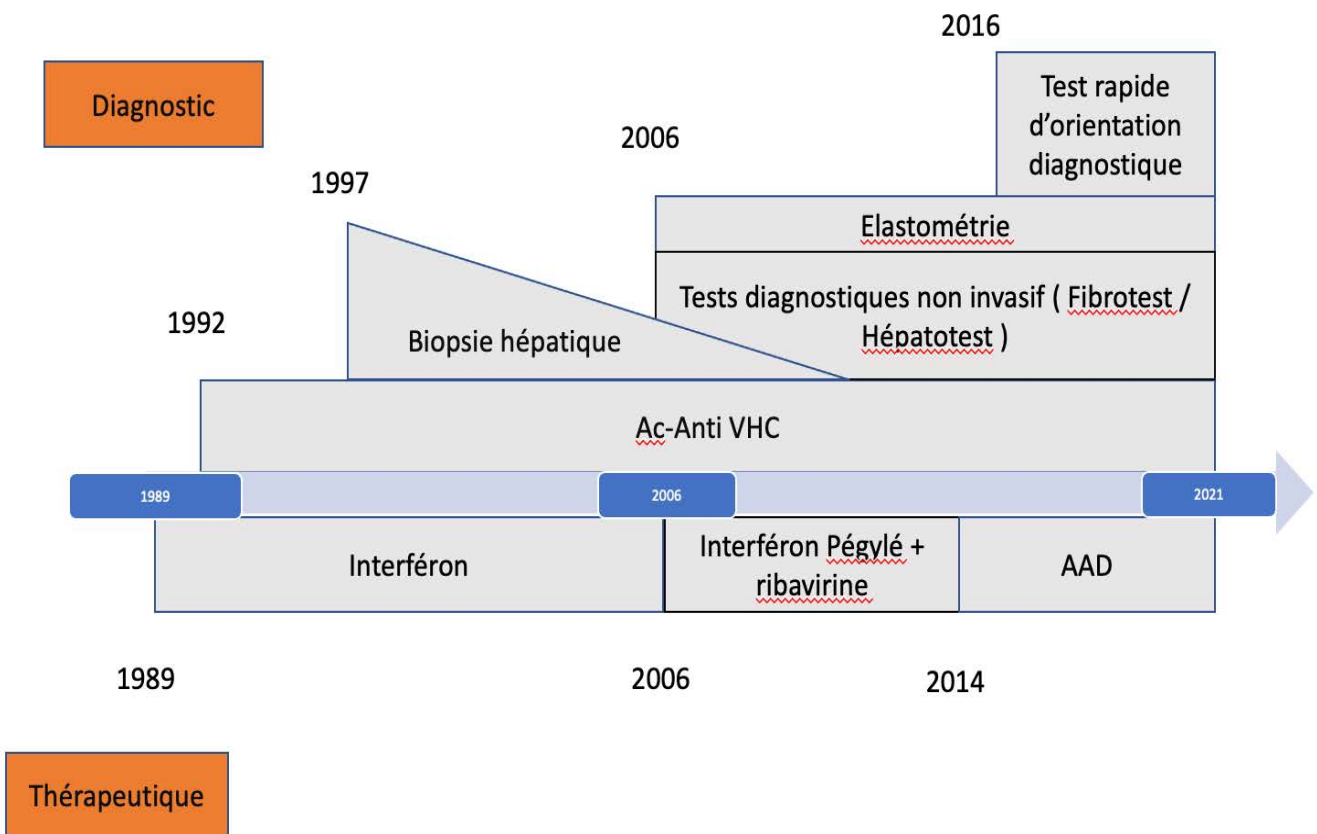


Figure n°4 : Évolution chronologie de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hépatite C en France (selon recommandations HAS)

En 2020, la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hépatite C a connu une évolution quasi révolutionnaire et la majorité des obstacles de cette dernière ont été identifiés, certains totalement dépassés.

Mais l'éradication du virus de l'Hépatite C est un projet ambitieux(21). On estime en 2014 à 74000 le nombre de patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C ignorant leur statut(22).

Cette ignorance en plus d'être source de contamination, représente un risque de découverte tardive de la séropositivité pour le VHC, parfois au stade de cirrhose ou carcinome.

L'amélioration encore et toujours de l'accessibilité du dépistage et du traitement est une étape indispensable du projet d'éradication mais d'autres pistes sont-elles à explorer dans la prise en charge de l'hépatite C en soins premiers ? L'expérience des médecins généralistes, acteur majeur des soins premiers, peut-il nous donner un aperçu des derniers obstacles à franchir dans la lutte contre le VHC ?



## II - Matériel et Méthodes

### 1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une enquête transversale par questionnaire. Le recueil de données a eu lieu entre mars 2020 et novembre 2020.

### 2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est la description des principaux obstacles à la prise en charge de l'hépatite C auxquels ont été confrontées les MG des Hauts de France et l'analyse de leur capacité d'adaptation.

L'objectif secondaire est la recherche d'une corrélation entre la prise en charge de l'Hépatite C et l'ancienneté d'installation des MG.

### 3. Présentation du questionnaire

Un auto-questionnaire d'une dizaine de questions a été réalisé à l'aide du logiciel Limesurvey®. Il est adressé aux MG via une messagerie sécurisée, un premier courriel groupé est envoyé aux médecins en mars 2020, un deuxième mail de rappel est envoyé six mois plus tard aux médecins n'ayant pas répondu au premier.

La principale difficulté dans l'élaboration du questionnaire a été la prise en compte des trois différentes périodes chronologiques concernant la prise en charge de l'hépatite C depuis le début des années 90.

Le questionnaire a été testé par trois médecins généralistes

## 4. Population étudiée

### 4.1. Critères d'inclusion

Médecins généralistes installés, en activité libérale, en exercice

### 4.2 Critères d'exclusion

Médecins généralistes hospitaliers

Médecins généralistes exerçant une autre spécialité (angiologue ; médecins esthétiques)

## 5. Variables démographiques étudiées

- appartenance à un réseau de soins en addictologie
- maître de stage universitaire
- année d'installation / ancienneté
- prise de charge de patients usagers de drogue et estimation du nombre de patients usagers de drogue
- prise en charge de patients porteurs de l'hépatite c dans les dix dernières années et estimation du nombre de patients porteurs du virus de l'hépatite C
- Prise en charge thérapeutique de patients porteurs d'une hépatite C

## 6. Analyse des données

Les données recensées grâce au logiciel Limesurvey®, ont été extraites et analysées sous Microsoft Excel®.

### 6.1 Méthode d'analyse descriptive

Les variables qualitatives sont exprimées par un nombre et un pourcentage

Les variables continues suivant une distribution normale sont exprimés par leur moyenne et écart type. Quand leur distribution n'est pas normale, elles sont exprimées par la médiane, l'intervalle inter quartile.

### 6.2 Analyse univariée

Les associations ont été testés par corrélation de Pearson

## 7. Éthique et réglementaire

Une Déclaration de conformité a été demandé à la CNIL, octroyé le 01/09/2021

Le plan de la thèse suit les recommandations STROBE

### III – Résultats

Sur les 342 médecins éligibles sollicités, nous avons obtenu 79 retours, dont 57 questionnaires complets et analysés

Le taux de participation était donc de 16,6%

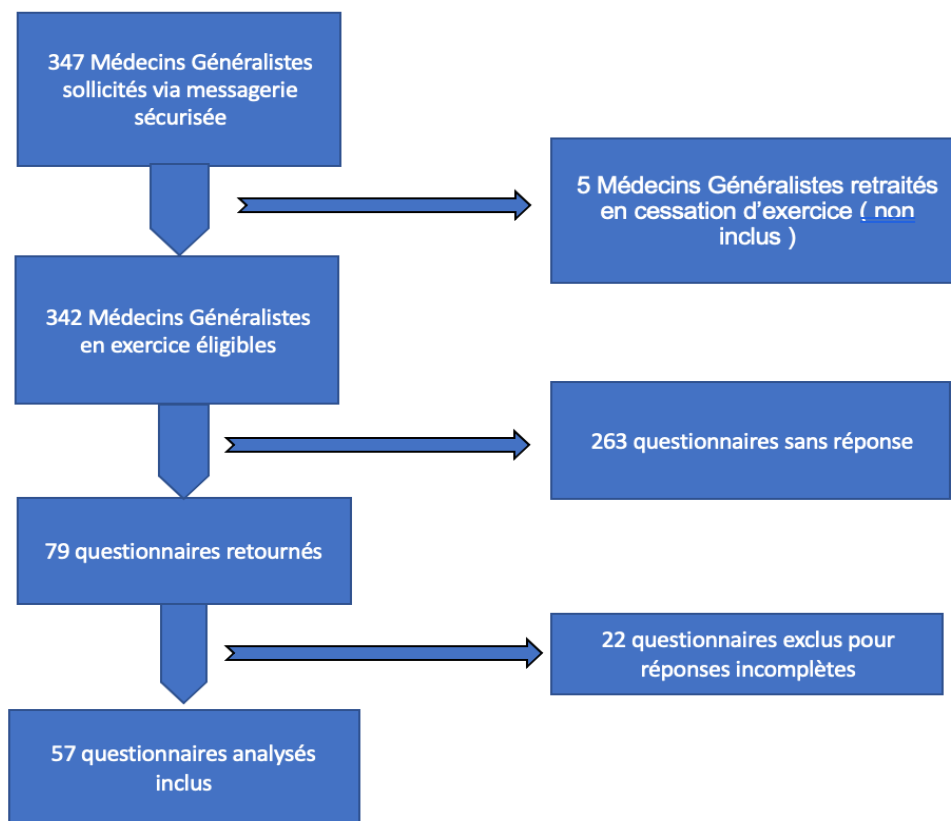


Figure n°5 : Diagramme de flux

## 1. Appartenance à un réseau de soins en addictologie

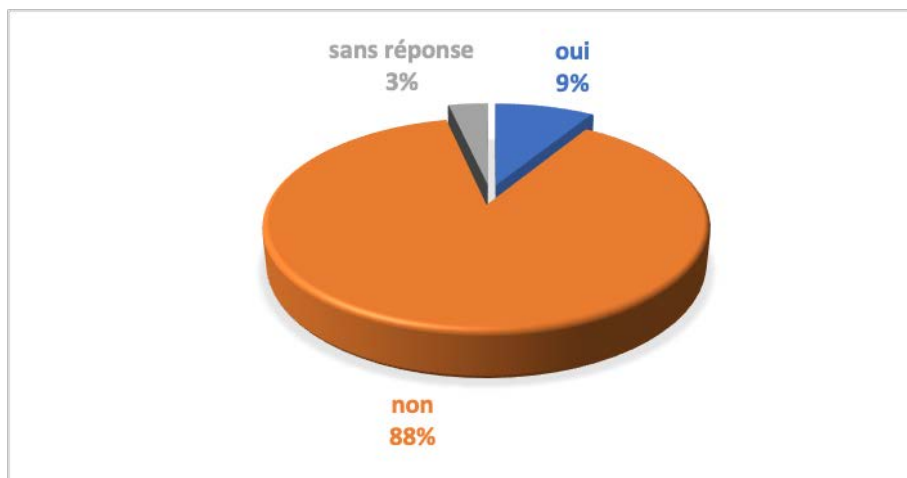


Figure n°6 : Appartenance à un réseau de soin en addictologie

N = 5 médecins appartenaient à un réseau de soins en addictologie ( 8,7 % )

## 2. Maître de stage universitaire

N = 23 médecins sont Maîtres de stage universitaire ( 40 % )

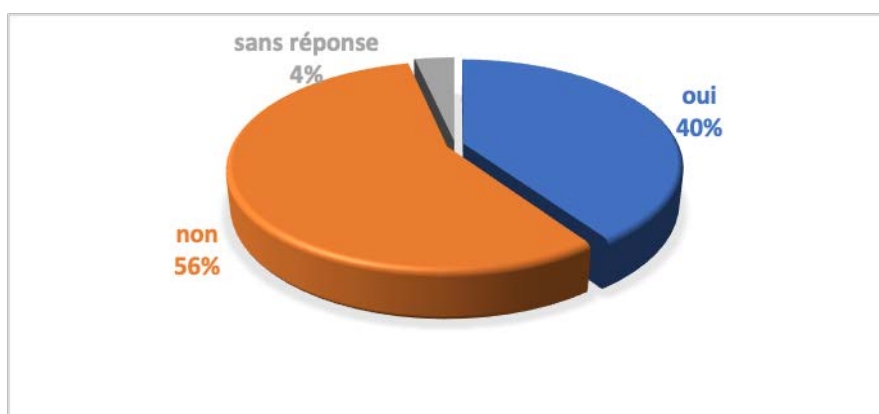


Figure n°7 : Maîtres de stage universitaire

### 3. Année d'installation

L'année médiane d'installation est 2012 {1998 ; 2016}

L'étendue des années d'installation allait de 1984 à 2016

### 4. Patients usagers de drogues

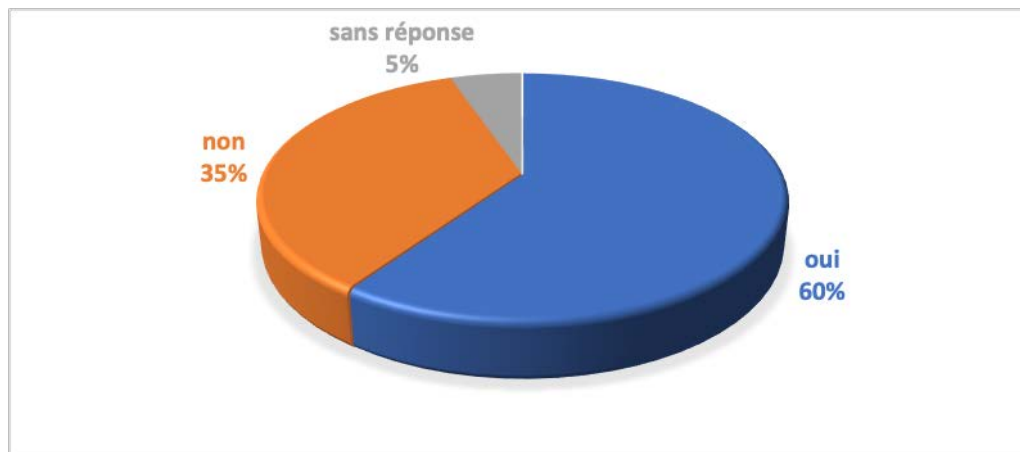


Figure n°8 : Médecins déclarant avoir des patients usagers de drogue

N : 34 Médecins ont déclaré avoir des patients usagers de drogues, définis ici par « patients sous traitements substitutifs aux opiacés » ( 60 %)

Ils estiment à 18 % la proportion de patients séropositifs à l'Hépatite C parmi les patients usagers de drogues.

## 5. Patients séropositifs pour l'Hépatite C

Au cours des dix dernières années, N : 33 médecins estiment avoir eu des patients séropositifs pour l'hépatite C (58%) , ils estiment en avoir 6 (moyenne).

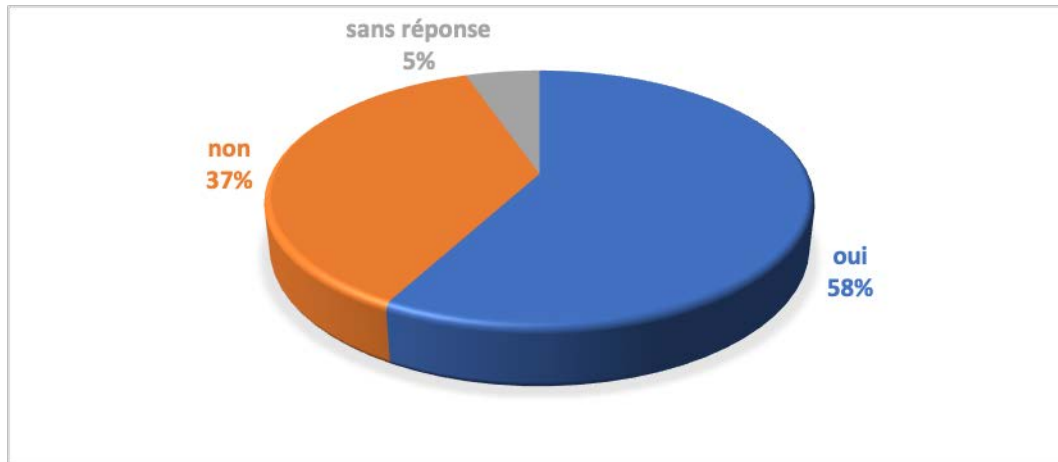


Figure n°9 : Médecins déclarants avoir des Patients séropositifs pour l'Hépatite C

Ils estiment qu'en moyenne, 7,5 % des patients séropositif pour l'hépatite C ont été dépistés avant 1991

Ils estiment qu'en moyenne, 28,77 % des patients séropositifs pour l'Hépatite C ont été dépistés entre 1991 et 2000

Ils estiment qu'en moyenne, 40 % des patients séropositifs pour l'Hépatite C ont été dépistés entre 2000 et 2015

Ils estiment qu'en moyenne, 16,2 % des patient séropositifs pour l'Hépatite C ont été dépistés après 2015.

Ils estiment qu'en moyenne, 36,97% des patients séropositifs auraient bénéficié d'une Biopsie hépatique, 51,64% auraient bénéficié d'un score ou une élastométrie.

Ils estiment en moyenne que 46% auraient bénéficié d'un traitement par Interféron/Ribavirine, et que 32,58 % auraient bénéficié d'un traitement par Antiviraux d'action rapide.

## 6. Tableau récapitulatif des principales variables étudiées

Variables étudiées	Oui N ( % )	Taux de participation ( %)
Appartenance à un réseau de soin en addictologie	N = 5 (8,7%)	97 %
Maitre de Stage universitaire	N =23 (40%)	96 %
Patients séropositifs pour l'Hépatite C	N = 33 ( 58% )	95 %
Patients usagers de drogue	N = 34 (60%)	95 %
Initiation d'un traitement curatif contre le VHC	N = 11 ( 20 %)	22%
Total	N = 57 ( 100 % )	

Figure n° 10 : Principales variables démographiques étudiées



## 6. Principaux obstacles à la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C

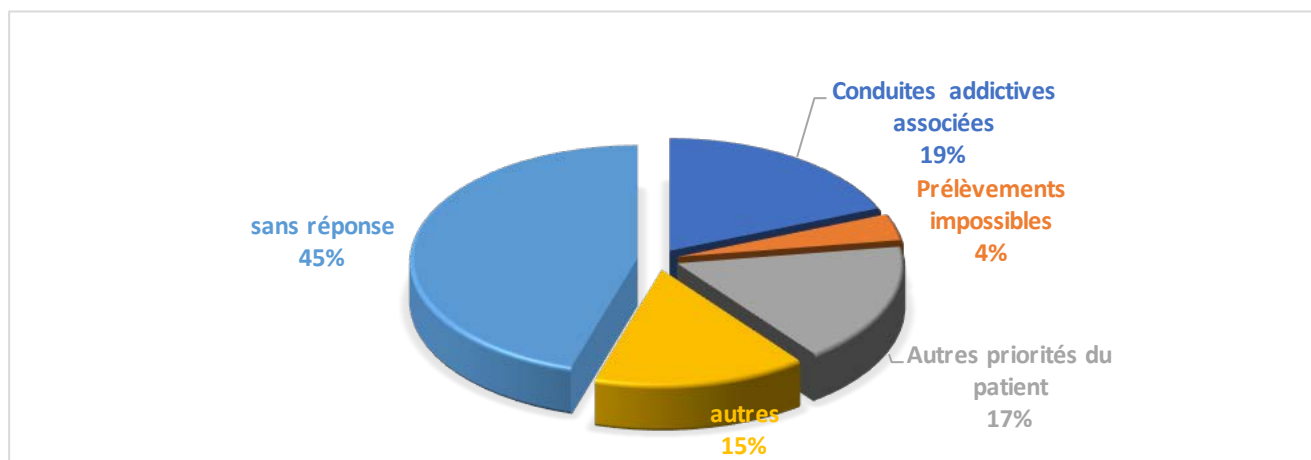


Figure n° 11 : Principaux obstacles à la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C

### 6. 1. Conduites addictives associées

Parmi les échecs de prise en charge de l'hépatite C, 19% étaient dus à des conduites addictives associées

Parmi les commentaires on retrouvait :

- Marginalisation sociale en rapport avec la poursuite de conduites addictives
- Cocaïne, sexe,
- Alcool, Héroïne

### 6. 2. Prélèvements impossibles (destruction du capital veineux)

### 6. 3. Autres priorités du patient :

- « Complications cardio-vasculaires (athérosclérose), respiratoires (BPCO, cancers pulmonaires), infectieuses (ostéomyélite, endocardite) »
- « refus du patient (mentionné deux fois) »
- « patients psychiatriques »
- « déplacements personnels incessants empêchant le suivi »

### 6. 4. Autres :

On retrouve :

- « âge élevé et forme peu active »
- « faible activité du virus »
- « Hépatite C non active dite guérie »
- « Contre - indication au traitement par Interféron »
- « Anxiété lourdeur de prise en charge »

## 7. Mise en place du traitement curatif.

### 7. 1. 11 Médecins Généralistes ont instauré d'eux même les traitements contre le virus de l'Hépatite C, soit 19,3 % des Médecins interrogés.

Parmi ces Médecins :

45 % (N = 5) sont Maitres de stage universitaire

27% (N = 3), appartiennent à un réseau de soins en addictologie

### 7.2 Association entre la mise en place d'un traitement curatif et l'ancienneté d'installation du MG ?

L'association entre l'ancienneté d'installation du MG et la mise en place ou non d'un traitement curatif à l'hépatite C a été testé par un test de corrélation de Pearson

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre ces deux variables ( $p = 0,36$ )

Stat	Résultat
Corr Coef	19,11%
N	24
DF:	22
T Stat	0,93008
p value	0,36243

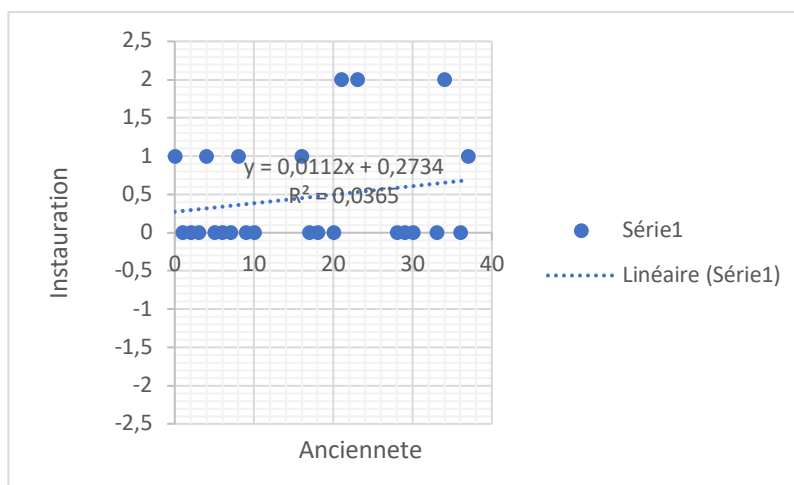


Figure n°12 et 13 : Corrélation entre ancienneté d'installation et mise en place d'un traitement curatif contre l'Hépatite C selon un test de corrélation de Pearson

## IV – Discussion

### 1. Force de l'étude

Nous avons réalisé une étude transversale en essayant de faire un questionnaire rapide, accessible. Le questionnaire, envoyé par mail, et le rappel à trois mois permettait une certaine flexibilité. L'anonymat des participants était garanti. Nous voulions décrire une tendance (corrélation entre année d'installation et mise en place d'un traitement curatif)

### 2. Principaux biais de l'étude

Biais de déclaration : nous demandons ici aux participants de déclarer de mémoire le nombre de patients suivis pour une hépatite C, leur mémoire peut leur faire défaut. Cela remet en question la précision des données recueillies.

Biais de recrutement : nous avons décidé d'exclure les médecins retraités, mais ces médecins auraient peut-être pu nous apporter des informations concernant les périodes concernées.

Notre étude souffre d'un manque de puissance due à un échantillon de petite taille.

Plutôt que de nous intéresser à l'âge, nous nous sommes focalisés sur l'année d'installation, en en déduisant l'ancienneté des médecins.

Variables non étudiées :

Nous n'avons pas étudié le genre des Médecins interrogés.

Nous n'avons pas étudié le mode d'exercice (en groupe ; seul) des Médecins interrogés.

### 3. Absence de freins liés à la population de médecins généralistes

Malgré la très récente autorisation de prescription des AAD élargie aux médecins généralistes, on constate qu'environ 20% des médecins interrogés ont entrepris une démarche curative vis-à-vis du virus de l'hépatite C, soit 1 médecin sur 5, et cette démarche n'avait pas de lien avec leur ancienneté d'installation

Les principaux obstacles de prise en charge de l'hépatite C énoncés par les médecins généralistes sont en conformité avec la littérature. Ces obstacles sont principalement liés à une population à risque que représentent les patients usagers de drogues, les « conduites addictives associées » intervenant au premier plan.

En trente ans, la majorité des obstacles liés à la prise en charge de l'hépatite C liés aux spécificités nombreuses du virus, aux méthodes diagnostiques, aux traitements et leurs effets secondaires ont été dépassées. L'étude de cette population de médecins généralistes nous oriente vers le fait que cette population a déjà pris en charge dans le passé et est totalement apte à prendre en charge les patients porteurs du VHC, connaît les tenants et les aboutissants de cette prise en charge. Cette observation est en conformité avec l'étude ASCENT, réalisée à Washington en 2016(23). Cette étude multi centrique, démontrait pour la première fois qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau de la prise en charge thérapeutique entre une cohorte suivie par des acteurs de soins premiers (médecin généralistes et Infirmiers) et une autre cohorte des médecins spécialistes en hépato gastro entérologie.

## 4. Peut-on finalement parler d'éradication sans vaccin ?

Les différents acteurs de soin sont au fait des évolutions révolutionnaires et sont pour la plupart prêts à prendre en charge cette pathologie. Mais il persiste plusieurs éléments sur lesquels les soignants n'ont pas d'emprise :

Les freins liés aux populations les plus touchées seront malheureusement toujours très difficiles à surmonter. La guérison de l'hépatite C n'entraîne pas d'immunité, les patients guéris sont donc à risque de réinfection. Ce phénomène est surtout observé chez les usagers de drogues intraveineuses. On observe une augmentation de l'incidence du VHC chez les patients séropositifs pour le VIH(24) en France. Les populations cibles touchés par le VHC changent avec l'arrivée de nouvelles pratiques à risque (slam).

L'absence de vaccin et l'absence d'une prophylaxie pré et post exposition (comme le VIH) réduit fortement la chance d'un contrôle efficace de cette pathologie. Même si plusieurs pistes sont envisagées, les chercheurs rencontrent de nombreuses difficultés à mettre en place un vaccin efficace, devant la forte variabilité génotypique du VHC(25).

## V. Conclusion

Le virus de l'hépatite C est un virus complexe, dont le problème de santé publique majeur depuis trente ans est liée à ses complications, et aux populations fragiles qu'il a tendance à toucher. Malgré de véritables progrès diagnostiques et thérapeutiques, certains efforts sont encore à poursuivre, notamment dans le domaine de la recherche biomoléculaire pour venir à bout de cette pandémie. Les efforts de recherche internationaux réalisés récemment dans la recherche contre la Covid 19, et la mise en place récente d'une étude Moderna® pour tester un vaccin contre le VIH, apporteront peut-être des éléments permettant aux chercheurs de trouver la clé ou l'une des clés de l'éradication de l'hépatite C.

# ANNEXE N°1 : Questionnaire

Sujet : Principaux obstacles à la prise en charge de l'Hépatite C en soins premiers en 2020

1. Appartenez-vous à un réseau de soins en addictologie : Oui / Non
2. Etes-vous Maître de stage universitaire : oui /non
3. Quelle est votre année d'installation ? :
4. Parmi vos patients, avez-vous des usagers de drogues (patients sous traitements substitutifs aux opiacés) : oui / non ?

Si oui : Parmi vos patients usagers de drogue, à combien estimez le pourcentage d'usagers séropositifs pour l'Hépatite C ? : %

En ce qui concerne la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'Hépatite C, il paraissait opportun de distinguer 3 périodes chronologiques dans ce questionnaire :

Une première période (1991) où le diagnostic est réalisé par Biopsie hépatique, le traitement est l'Interféron.

Une deuxième période (2000) avec le remplacement de la Biopsie Hépatique par les scores non remboursés en médecine ambulatoire et l'élastométrie, caractérisée par le traitement ribavirine-interféron prescrit par un gastro-hépatologue et l'arrivée des Antiviraux en prescription par un Gastro-hépatologue

Une troisième période (2015) avec le remboursement du fibrotest une fois par an et prescription des antiviraux par le médecin généraliste.

La distinction de ces 3 périodes, en identifiant 4 freins qui ont été levés (Biopsie Hépatique, effets indésirables et efficacité inconstante de l'interféron, non remboursement des scores d'activité/fibrose, orientation obligatoire vers un gastro-hépatologue) permet d'interpréter les résistances liées à la personnalité des patients (intrinsèques) versus celles en rapport avec des freins environnementaux (extrinsèques). Le dernier frein extrinsèque qui n'apparaît pas est la mise à disposition, la cotation et le remboursement des tests salivaires de dépistage de l'hépatite C.

5. Au cours de votre carrière, avez-vous eu des patients séropositifs pour l'hépatite C : Oui / non ?

Si oui, combien :

Parmi ces patients, à combien estimez-vous le pourcentage de patients dépistés séropositifs pour l'hépatite c :

- avant 1991
- entre 1991 et 2000
- entre 2000 et 2015
- après 2015

A combien estimez-vous le pourcentage de patients ayant pratiqué avant traitement ? :

- Une biospsie hépatique
- Un score /elastométrie

A combien estimez le pourcentage de patient traités : - par Interféron / ribavirine  
- par les nouveaux antiviraux

6. Chez les patients non traités quelles sont/étaient les principaux obstacles à la mise en place du traitement :



- conduite addictive associée : oui/non
- comorbidités : oui/non. Si oui : principalement lesquelles ?
- prélèvements impossibles (dégradation du réseau veineux superficiel) : oui/non
- autres priorités du patient : oui/non
- autres : lesquelles ?

7. Chez les patients traités, à combien estimez-vous le nombre d'instaurations de traitement mises en place

- par vous :
- par un autre généraliste :
- par un autre spécialiste :

Merci pour votre participation



## ANNEXE N°3 : l'Hépatite C un virus aux spécificités uniques (Rappels)

### 1. Le virus de l'Hépatite C

Le développement des techniques de détection sérologique des hépatites A et B dans les années 70 permet de remarquer que la plupart des hépatites transmises par voie parentérale ne sont due ni à l'Hépatite A, ni à l'Hépatite B. C'est le début du long travail d'identification du virus de l'Hépatite C (Hépatite non A non B) mené par l'équipe de Houghton et récompensé du prix Nobel de Médecine en 2020(26). Le génome de ce virus à ARN simple brin de la famille des Flaviviridae(27) est entièrement séquencé pour la première fois en 1989 en Californie et à l'époque, ses spécificités lui valent la création d'un genre à part, les Hépaciviridae.

Le VHC est un virus hépatotrope d'environ 60 nm. Il est composé de 3 structures : une enveloppe lipidique, une capsidite et le génome viral à l'intérieur de celles – ci.

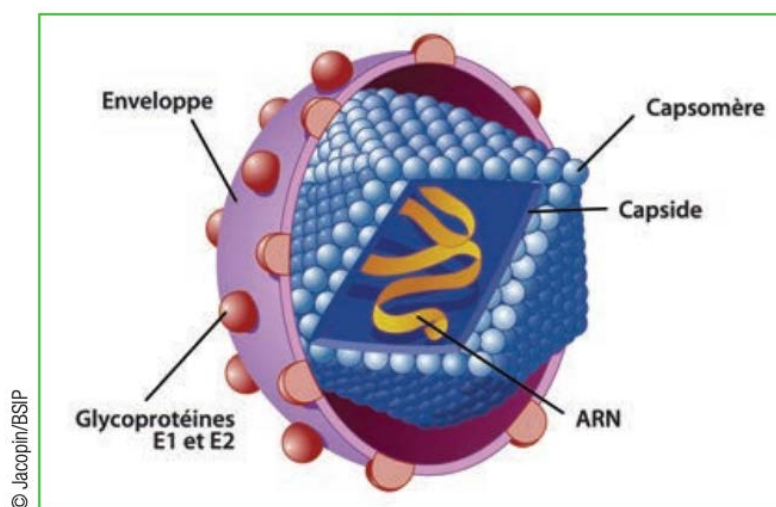


Figure. 1 : Virus de l'Hépatite C(28)

## 2. Le cycle de réplication virale

Les protéines structurales (ARN polymérase dépendante de l'ARN) et les protéines non structurales du VHC (NS2, NS3, NS4A, NS4B) s'associent avec le matériel génétique de l'hôte afin de former un complexe de réplication viral. L'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN issue du génome, matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN qui seront eux aussi encapsidés et enveloppés pour devenir les génomes des nouvelles particules virales qui serviront de nouveaux messagers pour la synthèse des protéines virales. C'est un virus d'une grande variabilité génétique, les différentes souches de virus sont divisées en génotypes ( 6 génotypes principaux identifiés ) eux-mêmes divisées en sérotypes ( une cinquantaine identifiés).

## 3. Dépistage de L'Hépatite C

Son dépistage est réalisé avec une sérologie sanguine avec recherche d'Anticorps dirigés contre le virus de l'Hépatite C (Ac anti – VHC). La présence d'Anticorps anti VHC est signe d'un contact avec le virus, récent ou ancien, s'en suit une recherche quantitative de l'ARN viral (charge virale), signe d'une infection en cours, ainsi qu'une détermination du génotype à but pronostique et thérapeutique.

## 4. Transmission du virus de l'hépatite C

La principale voie de contamination du VHC est sanguine. La contamination est réalisée de manière directe par le biais des transfusions sanguines, ou de manière indirecte via le partage de matériel d'injection intra veineuse chez les consommateurs de drogues intraveineuses (29)(70 % des usagers de drogues intraveineuses seraient porteurs du virus de l'Hépatite C), le partage de matériel de sniff chez les consommateurs de drogue par voie intranasale. La transmission dite « verticale », entre la mère et l'enfant est entre 3 et 5 %. Les chances de transmettre le virus par le biais des rapports sexuels vaginaux non traumatique sont très faible.

## 4. Clinique

### 4.1. Phase aiguë

Dans les suites d'une contamination, l'incubation du virus est d'environ 45 jours (environ 7 semaines) dans l'organisme, le patient peut à l'issue de ces 45 jours, présenter soit une hépatite fulminante (très rare dans le cas de l'Hépatite C) ou une hépatite virale aiguë pouvant être caractérisée par une fièvre, un ictère, une asthénie, des douleurs musculaires, une perturbation du bilan hépatique (élévation des ALAT), ou être totalement asymptomatique (80 % des cas).

### 4.2. Complications chroniques du VHC

L'Hépatite C a une tendance à évoluer vers une forme chronique, avec 2 complications principales, la cirrhose hépatique et le carcinome hépato cellulaire.

#### 4.2.A. La cirrhose hépatique

A l'issue de cette hépatite virale aiguë, l'Hépatite peut guérir spontanément ou évoluer longtemps sous sa forme asymptomatique avant de prendre la forme d'une hépatite chronique avec atteinte du parenchyme hépatique et apparition soit d'une inflammation locale, d'une nécrose, ou d'une fibrose annulaire au niveau des hépatocytes marquant la cirrhose hépatique.

Cette cirrhose peut évoluer à bas bruits, entraînant à long terme une atteinte des fonctions élémentaires du foie. La cirrhose liée au virus de l'Hépatite C est une des grandes causes de transplantation hépatique en France.

#### 4.2.B. Le carcinome hépato cellulaire

Le carcinome hépato - cellulaire est le premier cancer primitif du foie. 60 % des carcinomes hépato - cellulaires ont pour étiologie une cirrhose hépatique due au virus de l'Hépatite C(30). C'est un cancer de mauvais pronostic, en effet au moment de sa découverte, l'espérance de vie des patients est estimée à 3 ans pour 50 % d'entre eux. Sa découverte est souvent tardive, ses traitements lourds font de ce cancer la principale cause mortalité lié au VHC.

### 5. Guérison du VHC

La guérison ou la réponse virale soutenue (RVS) est atteinte lorsque la charge virale du VHC est indétectable au bout de 12 semaines de traitement.

# Bibliographie

1. Cahour A. Une nouvelle étape dans l'histoire du virus de l'hépatite C : l'obtention du clone infectieux. *Virologie* [Internet]. 13 déc 1997 [cité 13 sept 2021];1(6). Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/une\\_nouvelle\\_etape\\_dans\\_l\\_histoire\\_du\\_virus\\_de\\_l\\_hepatite\\_c\\_l\\_obtention\\_du\\_clone\\_infectieux\\_2531/breve.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/une_nouvelle_etape_dans_l_histoire_du_virus_de_l_hepatite_c_l_obtention_du_clone_infectieux_2531/breve.phtml?tab=texte)
2. Pioche C. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. :6.
3. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014;34(s1):69-78.
4. VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
5. Simplification-de-l'accès-au-traitement-contre-l'hépatite-C-chronique.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/05/Simplification-de-l%E2%80%99acc%C3%A8s-au-traitement-contre-l%E2%80%99h%C3%A9patite-C-chronique.pdf>
6. Loustaud-Ratti V, Debette-Gratien M, Carrier P. European Association for the Study of the Liver and French hepatitis C recent guidelines: The paradigm shift. *World J Hepatol.* 27 oct 2018;10(10):639-44.
7. Brouard C. Cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine. :278.
8. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Sante Publique.* sept 2016;64(4):301-12.
9. Remy A-J. L'HÉPATITE C EN MILIEU CARCÉRAL EN FRANCE : ENQUÊTE NATIONALE DE PRATIQUES 2015 / HEPATITIS C IN PRISON SETTINGS IN FRANCE: A NATIONAL SURVEY OF PRACTICES FOR 2015. :8.
10. Rolland B, Bailly F, Cutarella C, Drevon O, Carrieri P, Darque A, et al. Hépatite C en milieu psychiatrique : un réservoir oublié ? *L'Encéphale.* avr 2021;47(2):181-4.
11. Velter A. ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DU VIH CHEZ LES HOMMES AYANT DES RELATIONS SEXUELLES AVEC DES HOMMES FRÉQUENTANT LES LIEUX DE CONVIVIALITÉ GAY DE CINQ VILLES FRANÇAISES – PREVAGAY 2015 / HIV PREVALENCE ESTIMATE AMONG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN ATTENDING GAY VENUES IN FIVE FRENCH CITIES – PREVAGAY 2015. :8.
12. L'Yavanc T, Missonier R, Hamidi M, Velasquez N, Pialoux G. R-07: Pratique du « Slam » chez les HSH séropositifs pour le VIH. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2014;44(6, Supplement):91-2.
13. NOUSBAUM J-B. Place de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge de

l'hépatite chronique C. /data/revues/03998320/00260HS2/168/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 27 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99288>

14. Papafragkakis H, Rao M, Moehlen M, Dhillon S, Martin P. Depression and pegylated interferon-based hepatitis C treatment. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res.* mars 2012;25.
15. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology.* déc 1997;26(S3):57S-61S.
16. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* août 1996;24(2):289-93.
17. Goertz RS, Sturm J, Zopf S, Wildner D, Neurath MF, Strobel D. Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Clin Radiol.* mars 2014;69(3):275-9.
18. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* juin 1995;22(6):696-9.
19. Aronsohn A, Jensen D. Interferon-Combination Strategies for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 29 avr 2014;34(01):030-6.
20. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa) for Hepatitis C. *JAMA.* 14 févr 2017;317(6):639.
21. Lombardi A, Mondelli MU, ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int.* mars 2019;39(3):416-26.
22. Brouard C, Laporal S, Bruyand M, Pillonel J, Lot F. HÉPATITES B ET C MISE À JOUR DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES. 2016;28.
23. Kattakuzhy SM, Gross C, Teferi G, Jenkins V, Emmanuel B, Masur H, et al. High Efficacy of HCV Treatment by Primary Care Providers: The ASCEND Study. :1.
24. Pradat P, Huleux T, Raffi F, Delobel P, Valantin M-A, Poizot-Martin I, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS.* 15 mai 2018;32(8):1077-82.
25. Duncan JD, Urbanowicz RA, Tarr AW, Ball JK. Hepatitis C Virus Vaccine: Challenges and Prospects. *Vaccines.* 17 févr 2020;8(1):90.
26. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* janv 2009;29:82-8.
27. Masson E. Virus de l'hépatite C [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/245218/virus-de-l-hepatite-c>
28. Le Guillou-Guillemette H, Apaire-Marchais V. Virus de l'hépatite C, aspects virologiques. *Actual Pharm.* janv 2019;58(582):23-6.
29. Grassi A, Ballardini G. Hepatitis C in injection drug users: It is time to treat. *World J Gastroenterol.* 28 mai 2017;23(20):3569-71.
30. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* mars 2017;34(2):153-9.



**AUTEUR : Nom : Mfabo**

**Prénom : Steve**

**Date de soutenance : 22 septembre 2021**

**Titre de la thèse : Obstacles à la prise en charge de l'Hépatite C en soins premiers :**

**Enquête auprès de médecins généralistes des Hauts de France**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Thèse d'exercice**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés : Hépatite C ; Hepatitis C ; Soins premiers ; Primary care ; Médecine générale ; General practice ; étude transversale ; cross-sectional studies ;**

## **Résumé**

**Contexte :** L'efficacité révolutionnaire des antiviraux d'action directe (99 % d'efficacité) et l'accessibilité des méthodes de dépistage permettent depuis peu aux autorités sanitaires d'envisager un projet d'élimination du virus de l'Hépatite C sur le territoire français d'ici 2025. L'élargissement du droit de prescription de ces traitements aux médecins généralistes replace les soins premiers au cœur de la prise en charge du virus de l'Hépatite C.

**Objectif :** Le but de ce travail est d'étudier une cohorte de médecins généralistes des Hauts de France et leurs expériences avec le virus de l'Hépatite C à la recherche de freins persistants à la prise en charge de l'Hépatite C en soins premiers.

**Méthode :** Il s'agit d'une enquête transversale par questionnaire. Un questionnaire a été adressé par courriel avec, un rappel 3 mois plus tard. L'inclusion a été réalisée entre mars 2020 et décembre 2020. Critères d'inclusion : médecins généralistes en activité de soins premiers ; critères d'exclusion : médecins généralistes remplaçant, médecins retraités, médecins hospitaliers. Analyse des données extraites de Limesurvey® réalisée avec le logiciel Excel®.

**Résultats :** L'étude a inclus 57 médecins généralistes. Le taux de participation est de 16,5%. Les principaux obstacles rapportés étaient en accord avec les données de la littérature (conduites addictives ; patients avec comorbidités psychiatriques). Environ 20% des Médecins recrutés ont entrepris une prise en charge curative contre de l'Hépatite C indépendamment de leur ancienneté d'installation.

**Conclusion :** Le projet d'éradication totale de l'Hépatite C est un projet ambitieux mais difficilement envisageable dans l'immédiat, devant la persistance de freins indépendants de la motivation et des compétences des acteurs de soins premiers (développement d'un vaccin ; éradication des foyers de réinfection).

## **Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN  
Monsieur le Docteur Luc DAUCHET**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**